

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. R. Schuppli

Über die Wirksamkeit von Methotrexate zur Behandlung der Psoriasis vulgaris

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Edmond JUBIN

von Rocourt (BE) und Basel

1965



Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. R. Schuppli.

Tag der Promotion: 1. Juni 1965.



Sonderdruck aus «Dermatologica», Vol. 132, Nr. 2 (1966)

Über die Wirksamkeit von Methotrexate zur Behandlung der Psoriasis vulgaris

Seitdem Gubner [11] 1951 über die ersten Behandlungserfolge bei Psoriasis mit oraler Aminopterinapplikation berichtete, haben sich verschiedene Autoren dem Therapieproblem mit Antimetaboliten, insbesondere Folsäureantagonisten, bei der Schuppenflechte gewidmet [1, 4, 8, 9, 15, 16–19, 21, 27]. Doppelblindversuche mit dem neueren Folsäureantagonisten Methotrexate bestätigen dessen Wirksamkeit auch bei Dosen ohne toxische Nebenwirkungen [14]. Die Zusammenstellung von 989 mit Folsäureantagonisten behandelten Patienten aus der Literatur (1951 bis 1964), ergibt eine Besserung der Dermatose von 75–100 % bei 527 Patienten, von 50–75 % bei 256 und von 0–50 % bei 206 Patienten [21]. Unter den internen Behandlungsmöglichkeiten stehen somit die Folsäureantagonisten neben den Steroiden, allein oder in deren Kombination, in Anbetracht ihres hohen Wirkungsgrades, an erster Stelle. Sie ermöglichen als besonders wirksame und zuverlässige Stoffgruppe eigentlich zum ersten Mal, bedeutende Fortschritte auf dem Gebiet der internen Psoriasisbehandlung zu erzielen und erweisen sich als wertvolle Hilfsmittel bei Untersuchungen über die Natur der Psoriasisläsion und die biologischen Prozesse der Epidermis [32].

Substanzen wie Aminopterin und Amethopterin (Methotrexate) verhindern durch Fermenthemmung die Reduktion von Folsäure zu Folinsäure (Citrovorumfaktor) und sind unter dem Namen Folsäureantagonisten bekannt. Durch mangelhafte Folsäurebildung hemmen sie indirekt die Synthese verschiedener Coenzyme, der Aminosäure Methionin, der Purine und des Thymidins [2]. Letzteres Nucleosid ist ein wesentlicher Baustein der im Zellkern enthaltenen Desoxyribonucleinsäuren. Da die Zelle während der intermitotischen Phase ihren Desoxyribonucleinsäuregehalt zur Teilung verdoppeln muß, verhin-

dern die Folsäureantagonisten die zur Mitose notwendigen Vorbedingungen. In histologischen Präparaten kann dies an der verminderten Anzahl Zellteilungsfiguren festgestellt werden [2].

Es scheint, daß der Wirkungsgrad der Folsäureantagonisten der mitotischen Aktivität der Gewebe direkt proportional ist [2]. Diese schwankt stark von Gewebe zu Gewebe. Für die *normale Haut* wurde mit Hilfe von Glycin-C¹⁴ eine Umsatzzeit von 26 bis 28 Tagen [20] bei einem Mitoseindex von 8,6 [28] errechnet (Mitoseindex = Anzahl Mitosen auf 1000 Zellen). Histologisch finden sich primär die Mitosen ausschließlich in der Basalzellschicht [28]. Dies erklärt, weshalb die Folsäureantagonisten, über kürzere Zeit verabreicht, die Schutzfunktion der normalen Haut nur unwesentlich zu beeinflussen vermögen. Der *Psoriasisherd* ist charakterisiert durch eine Epidermishyperplasie, bei welcher die Zellteilung so rasch vor sich geht, daß die Reifung der Epidermiszellen und die Synthese der Tonofibrillen unvollständig ausfällt, die Bildung eines stratum granulosum ausbleibt, und die biochemischen Prozesse der normalen Keratinbildung unvollendet bleiben [32]. Die Umsatzzeit der Epidermiszellen des Psoriasisherdes beträgt nur 3 bis 4 Tage [20, 28] bei einem Mitoseindex von 23 [28]. Histologisch finden sich jedoch die Mitosen vorwiegend in den 3 untersten Schichten der zusätzlich noch verbreiterten Epidermispapillen. Die Anzahl der Mitosen pro Hautoberflächeneinheit ist hier um das 27fache des Normalen erhöht [28]. Eine Hemmung der mitotischen Aktivität durch Folsäureantagonisten führt deshalb zur Rückbildung des psoriatischen Herdes. Auch die verschiedenen Zellarten des *Knochenmarkes* werden durch Folsäureantagonisten gehemmt, wie dies für die Erythropoese am verminderten Einbau in das Knochenmark von Fe⁵⁹ demonstriert wurde [5]. Die Zellhemmung äußert sich im Absinken der Reticulocyten, Granulocyten und Thrombocyten im peripheren Blut. Nach einer Einzelinjektion von Methotrexate werden Minimalwerte von Gesamtleucocyten nach 4–7 Tagen, von Reticulocyten nach 2–7 Tagen und von Thrombocyten nach 5–12 Tagen festgestellt [6]. Ein megaloblastäres Knochenmark konnte bei intermittierender Methotrexatetherapie nicht oder nur vorübergehend beobachtet werden [2, 21]. Die *Mundschleimhaut* weist eine 3mal höhere Mitosetätigkeit pro Oberflächeneinheit auf als die normale Haut [28]. Die unter Therapie mit Folsäureantagonisten beobachteten Mundschleimhautveränderungen kommen auch hier durch die Mitosehemmung und den fehlenden Ersatz der normal desquamierenden Zellen zustande [27]. Das gleiche gilt für die proximale *Dünn-*

darmschleimhaut mit einer kurzen Umsatzzeit von 2 Tagen [3]. Wenige Stunden nach Methotrexate finden sich praktisch keine Mitosen mehr [26]. Daraus erklären sich gastrointestinale Beschwerden. Bei intermittierender Applikation konnten allerdings histologisch keine Veränderungen nachgewiesen werden [21]. Die *Haarmatrix*, durch intensive mitotische Aktivität ausgezeichnet, weist eine Umsatzzeit von nur 24 Stunden auf [29]. 4–5 Tage nach einer Methotrexateinjektion findet sich eine deutliche Abnahme des Haarbulbusvolumen. Bei intermittierender Applikation sieht man im peripher wachsenden Haar Einschnürungen verschiedenen Grades, welche als Maßstab der jeweiligen Mitosehemmung in der Haarmatrix anzusehen sind. Bei starker Einschnürung bzw. mitotischer Hemmung brechen die Haare ab [2, 29]. Durch Spermienzählung konnte eine Abnahme der *Spermatogenesis* nach Folsäureantagonisten beobachtet werden. Diese trat etwa 12–14 Tage nach einer Einzelinjektion von Methotrexate ein [32].

Auffallend hemmende Wirkung findet sich nach oben Angeführtem besonders an Geweben mit intensiver Mitosetätigkeit.

Klinisch beobachtet man am Psoriasisherd unter Behandlung mit Folsäureantagonisten in der ersten Woche nach Therapiebeginn, besonders am Rande der Läsion, ein Erythem und gleichzeitig eine mehr oder weniger starke Abnahme der Schuppenbildung trotz dem aktiver imponierenden Aussehen der darunter liegenden Hautschicht. Diese kann kleine hämorrhagische Bezirke aufweisen. Anschließend setzt eine Abnahme des Erythems ein. In fast allen Fällen heilen zuerst die Herde des Stammes und Kopfes ab, zuletzt jene an den Vorderarmen und unteren Extremitäten [11, 16, 32]. Mikroskopisch sind nach 24 Stunden gar keine oder nur wenige Mitosen in der Epidermis zu finden, während eine bedeutende Zunahme der Tonofibrillen als Zeichen der normal einsetzenden Keratinbildung beobachtet werden kann [32]. In der Folge nehmen Hyperkeratose, Parakeratose und Akanthose ab [16]. Die unmittelbaren Nebenwirkungen der Behandlung mit Folsäureantagonisten sind heute gut bekannt und ergeben sich zum Teil aus dem verschieden hohen Mitoseindex der betroffenen Gewebe. Bei Absetzen der Medikation sind sie reversibel. Im Vordergrund stehen Mundschleimhautulcerationen, Stomatitis, Pharyngitis, Glossitis, Bauchkrämpfe, Diarrhoe, Nausea, Erbrechen und Haarausfall verschiedenen Grades. Es folgen Granulocytopenie, Thrombocytopenie und Anämie sowie Verminderung der *Spermatogenesis*. Vereinzelt wurden verzögerte Wundheilung, Folliculitis, Akne, generalisierte juckende Exantheme, Urticaria und Schweißausbrüche

beobachtet. Die erwähnten Nebenwirkungen stehen oft nicht im Verhältnis zur applizierten Pharmakonmenge [2, 9, 11, 14, 16, 17, 23.] Wenn eine Schädigung der Leberfunktion auch als möglich erscheint, so widersprechen einander die darüber vorliegenden Untersuchungsergebnisse. Während Autoren nur bei sehr hohen Dosen oder bei vorgeschädigter Leber pathologische Resultate fanden [19, 27], berichten andere über Schäden bei vorher Lebergesunden mit geringeren Behandlungsdosen [2, 21]. Schließlich konnte tierexperimentell durch Methotrexate die Ausbildung immunologischer Reaktionen verzögert oder sogar unterbunden werden [10].

Aminopterin lag bis im Monat Mai 1964 in Tabletten zu 0,5 mg vor. Anschließend wurde die Fabrikation der Substanz eingestellt. Die anfänglich von Gubner [11] verabreichte Tagesdosis von 1,5–2,0 mg bei Psoriatikern verursachte fast ausnahmslos schwere Nebenwirkungen wie ausgedehnte Mundschleimhautulcerationen, Alopecien, verzögerte Wundheilung und andere. In der Folge haben die Mehrzahl der Autoren Tagesdosen von 0,5 mg Aminopterin appliziert, wobei die einzelne Kur zwischen 3 und 8 mg schwankte. Letztere wurde zum Teil mit kleinen Pausen über 6 bis 32 Tage eingenommen [8, 9, 16, 17, 18, 19, 21, 23]. Je nach Grad der toxischen Nebenwirkungen und klinischem Erfolg wurden die Kuren mehr oder weniger häufig wiederholt.

Seit dem Herbst 1964 ist im Handel anstelle von Aminopterin, das sich als gefährliches Abortivum erwiesen hatte, nur noch Methotrexate, in Tabletten zu 2,5 mg oder als wasserlösliches gelbes Pulver zur parenteralen Therapie, erhältlich. Über die Wirksamkeit sind sich die Kliniker im großen und ganzen soweit einig, daß bei oraler Einnahme 0,5 mg Aminopterin 2,5 mg Methotrexate in ihrer Wirkung praktisch ebenbürtig sind. Vergleichende Untersuchungen ergaben für Methotrexate eine geringere Toxizität bei etwas ungünstigerem klinischem Erfolg [18]. Der Reinheitsgrad von Methotrexate beträgt 85 %, während Aminopterin instabil und weniger rein ist. Beide Substanzen weisen einen Kumulationseffekt auf. So wird die DL_{50} für Ratte und Hund nach 15tägiger Applikation mit 20 bis 30mal weniger Methotrexate erreicht als mit einer Einzeldosis der gleichen Substanz. Peroral wird sie zu 30 bis 60 % resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt zu 85 % durch die Nieren, zu 15 % durch die Galle in die faeces. Ein sehr geringer Anteil konnte jedoch bis 190 Tage nach der Verabreichung in Leber, Niere, Milz und Dünndarmmucosa nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit der zirkulierenden Methotrexatemenge be-

trägt beim Menschen weniger als 1 Stunde. In den liquor cerebrospinalis treten nur 2–3 % der im Blutplasma verteilten Menge über [2].

Da die Toxizität hoher, parenteral verabreichter Einzeldosen wegen der geringeren Verweildauer im Organismus relativ geringer ausfällt als wiederholte kleine Dosen, haben *Van Scott* u. Mitarb. [27] zur Psoriasisbehandlung wöchentliche bis zweiwöchentliche, intramuskuläre oder intravenöse Injektionen von Methotrexate vorgeschlagen und dabei sehr schöne Resultate ohne schwere Nebenwirkungen beobachten können. Außerdem wurde durch die parenterale Therapieart der Vorteil einer an den klinischen Zustand anpaßbaren Menge bei der Injektion hervorgehoben. Dabei fallen Resorptionsunregelmäßigkeiten weg und der höhere Reinheitsgrad von Methotrexate gegenüber Aminopterin fällt ebenfalls ins Gewicht. In Anlehnung an diese neueren Erkenntnisse und die Beobachtungen von *Van Scott* u. Mitarb. haben wir bei einer Auswahl von unseren Psoriatikern eine parenterale Behandlung mit Methotrexate durchgeführt.

Eigene Untersuchungen

Unter 103 an der dermatologischen Klinik und Poliklinik von Ende Dezember 1964 bis Ende April 1965 beobachteten Psoriatikern wurden 23 für die parenterale Methotrexate-Therapie ausgewählt. Bei 5 davon konnte die Therapie wegen eines pathologischen Nierenbefundes (erhöhter Blutharnstoffwert usw.) nicht durchgeführt werden. Bei den verbleibenden 18 Patienten handelt es sich um 11 Männer und 7 Frauen, deren Alter zwischen 16 und 65 Jahren lag. Die Krankheitsdauer unserer Psoriatiker beträgt wenige Monate bis 34 Jahre. Durchschnittlich sind die Patienten seit 15 Jahren von ihrem Leiden befallen. Großenteils sind sie zur Behandlung ihrer Schuppenflechte mehrmals jährlich hospitalisiert worden. Mehrere haben auf klassische externe Therapie und auch interne Corticosteroidmedikation ungenügend und unbefriedigend reagiert. Von den 18 untersuchten Patienten haben 8 in den Jahren 1963 und 1964 orale Aminopterinkuren zu 6 mg Aminopterin pro Kur erhalten.

Vor Therapiebeginn wurden außer einer genauen klinischen Untersuchung folgende Labordaten ermittelt: rotes und weißes Blutbild, Thrombocyten, Urineiweiß und Urinzucker, Urinsediment, Blutharnstoff, alkalische Serumphosphatase, SGOT und SGPT. Das Vorliegen auch nur eines einzelnen Laborwertes außerhalb der Norm schloß eine Behandlung mit Methotrexate aus.

Die Therapie wurde mit einer i.v. Injektion von 20 bis 25 mg Methotrexate eingeleitet. 1–3 Tage vor der nächstfolgenden Injektion zählten wir Leukocyten und Thrombocyten. Als Minimalwerte für die Weiterführung der Therapie forderten wir für Leukocyten 4000, für Thrombocyten 100 000 Elemente pro mm³. Anfänglich wurde alle 7–10 Tage injiziert. In der Folge, je nach klinischem Befund und Nebenwirkungen, fand die Injektion alle 10–20 Tage statt. Die Einzeldosen schwankten zwischen 20 und 50 mg Methotrexate. Die Applikation erfolgte ausschließlich intra-

TABELLE I

Patient			Leuco/mm ³	Thrombo/mm ³	Injekt.	Einzel- dosis Testdosis mg	Therapie- dauer in Wochen	Dosis gesamt mg	Menge Metho- trexate bis zum optimalen Resultat	Resultat in %
S. B.	16j.	M	6500-7600	206 000-262 000	4	20, 30-40	5	120	90	75-100
K. J.	43j.	M	5250-8200	163 000-227 000	9	20, 40-50	13	365	185	75-100
M. L.	52j.	F	4200-7400	190 000-346 000	9	20, 25-40	14	285	145	25-50
W. J.	50j.	M	5050-7450	142 000-226 000	4	25, 30-35	4	120	90	50-75
B. B.	20j.	F	6650-10 950	146 000-244 000	11	20, 25-45	18	325	120	75-100
K. L.	31j.	M	4000-10 350	174 000-310 000	12	20, 30-50	20	480	125	75-100
F. F.	65j.	F	4100-8950	195 000-276 000	11	20, 25-50	16	335	75	75-100
H. Y.	48j.	F	5600-7800	112 000-183 000	12	25, 30-40	16	425	250	75-100
S. O.	50j.	M	4000-5500	135 000-235 000	7	25, 25-30	9	240	140	75-100
N. W.	55j.	M	6850-8400	207 000-279 000	7	25, 35-40	9	240	170	75-100
S. A.	53j.	F	4600-8150	202 000-306 000	9	20, 30-40	11	310	205	75-100
E. C.	22j.	F	5150-9950	176 000-250 000	3	20, 25-30	3	75	75	25-50
V. N.	60j.	M	3400-7400	118 000-184 000	8	20, 20-27,5	17	190	—	0-25
M. F.	52j.	M	6600-8200	240 000-345 000	4	20, 25-30	13	105	50	75-100
R. N.	19j.	M	5300-7750	218 000-273 000	4	25, 35-40	4	140	140	50-75
K. J.	38j.	M	2500-6050	152 000-228 000	3	20, 25-30	3	75	75	0-25
W. H.	37j.	M	5400-8600	252 000-379 000	4	20, 30-35	8	120	85	75-100
S. E.	52j.	F	4100-6600	216 000-347 000	5	20, 25-35	5	170	150	75-100

Bei Fall E. C. 22j. und Fall K. J. 38j. mußte die Therapie wegen schweren Nebenwirkungen eingestellt werden. Fall V. N. 60j. leidet an Plasmocytom.

venös innerhalb 2 bis 5 Sekunden. Verwendet wurde eine wäßrige Methotrexate-lösung von 5 mg pro ml. Extern wurde teilweise überhaupt nichts appliziert, teilweise indifferente Salben und bei wenigen hospitalisierten Patienten zum Teil schwach konzentriertes Chrysarobin. Bei 8 Patienten konnten wir etwa 2 Monate nach Behandlungsbeginn die vor Therapie ermittelten Labordaten wiederholen, dies unmittelbar vor einer erneuten Injektion, sowie 24 Stunden später. Anlässlich jeder Injektion wurde der Heilungserfolg prozentual zur anfänglich befallenen Hautoberfläche grob eingeschätzt. Die subjektiven und objektiven Nebenwirkungen wurden registriert.

Resultate

Die wichtigsten Befunde sind der Tabelle I zu entnehmen. Von unseren 18 Patienten zeigten 12 eine Besserung von 75-100 %, während je 2 Patienten um 50-75 %, 25-50 % und 0-25 % gebessert werden konnten. Bei 2 Patienten, welche ganz frei von Herden wurden, hält

TABELLE II

<i>Nebenwirkung</i>	<i>Methotrexateinjektionen</i>	<i>Anzahl Patienten</i>
Nausea	14	9
Aphthen	5	4
Erbrechen	2	2
Leucopenie	2	2
Follikulitis	?	3
Pruriginöses Exanthem	1	1

Anzahl verabreichte Methotrexateinjektionen: 126

Anzahl behandelte Patienten: 18

die Besserung jetzt ohne Therapie seit 2 Monaten an. In 2 Fällen mußte die Therapie nach 3 Injektionen eingestellt werden, beim einen wegen schweren Mundschleimhautulcerationen, beim anderen wegen Leucopenie. Mit Ausnahme einer Patientin, welche nach anfänglicher Besserung von 100 % ein Recidiv erfuhr, konnte bei allen, durch Injektionen alle 1–3 Wochen, die erreichte Besserung erhalten werden. Immer verschwanden die Herde am Stamm und Kopf vor jenen an den Extremitäten. Die Gelenkschmerzen von 2 Patienten mit Psoriasis arthropathica konnten durch Methotrexate nicht sicher beeinflußt werden.

Nebenwirkungen

Wir haben die Nebenwirkungen in Beziehung zur Anzahl Injektionen und Anzahl Patienten dargestellt (Tabelle II). Alle Nebenwirkungen waren reversibel. Am häufigsten fanden sich subjektive Klagen über Appetitlosigkeit und Nausea. Im Anschluß an 5 Injektionen traten mit leichter Pharyngitis kombinierte Mundschleimhautulcera auf, welche bei 4 Patienten ohne Absetzen der Medikation oder zusätzliche Therapie wieder abheilten. Wie schon angeführt, mußte bei einer Patientin, wegen der Schwere dieses Krankheitsbildes, die Therapie sistiert werden. Aus identischen Gründen war schon früher bei ihr eine Aminopterininkur abgebrochen worden. Bei 2 weiteren Patienten trat anläßlich je einer Injektion eine Leucopenie von weniger als 4000 Zellen im mm³ ein. Im ersteren handelt es sich um einen mit

TABELLE III

Patient		Vor Therapiebeginn			Nach 4 bis 12 Injektionen innert 5–20 Wochen bei der Injektion					
		SGOT	SGPT	alk. Ph.	SGOT	SGPT	alk. Ph.	24 Stunden später		
K. J.	43j.	14	17	4,8	10	15	2,5	10	15	2,4
M. L.	52j.	19	15	2,8	10	17	2,8	17	19	2,7
B. B.	20j.	20	17	2,3	4	7	3,2	5	6	2,6
K. L.	31j.	9	11	3,0	15	12	3,0	12	14	3,0
F. F.	65j.	14	13	3,9	11	12	3,7	13	13	2,7
H. Y.	48j.	12	9	2,6	16	20	3,2	16	19	3,2
S. O.	50j.	17	22	2,4	17	27	2,4	12	24	2,9
M. F.	52j.	19	20	3,1	23	31	4,2	27	39	3,2
S. E.	52j.	12	12	3,2	10	11	2,7	12	12	2,2

SGOT normal: 6–23 ME.I.U. SGPT normal: 5–27 ME.I.U.

Alkalische Phosphatase nach *Bodansky* normal: 2–5 E.

Patient M. F.: es handelt sich um einen chronischen Äthyliker.

Psoriasis behafteten Myelompatienten, dessen Sternalmark im Ausstrich zu etwa 50 % mit pathologischen Plasmazellen infiltriert war. Die Leucopenie, welche schon mit einer Dosis von 27,5 mg Methotrexate i.v. eintrat, läßt sich durch das nur teilweise funktionstüchtige Knochenmark erklären. Eine Niereninsuffizienz bestand bei ihm nicht. Es trat durch die Behandlung weder eine Besserung der Psoriasis noch ein Rückgang der pathologischen Gammafraktion der Eiweißelektrophorese ein. Interessanterweise konnte der Patient 1964 durch orale Aminopterineinnahme weitgehend von seinem Hautleiden befreit werden. Möglicherweise scheiterte die jetzige Behandlung an der zu niedrigen Dosierung von Methotrexate. Beim anderen Patienten konnte die Ursache der Leucopenie nicht weiter untersucht werden. Einen Zusammenhang zwischen Mundschleimhautulcera und Leucopenie konnten wir an unserer Patientengruppe nicht feststellen. Bei 3 Patienten trat nach 7–9 Injektionen eine herdförmige, leichte Folliculitis in Erscheinung. 1 Patient zeigte im Anschluß an eine Injektion ein hartnäckiges, generalisiertes, pruriginöses Exanthem. Alopecien waren keine zu verzeichnen. Die Laborbefunde von 8 Patien-

ten nach 4–12 Injektionen innert 5–20 Wochen (Tabelle III) ergaben einzig bei einem chronischen Äthyliker Anhaltspunkte für eine möglicherweise durch Methotrexate verschlimmerte Leberfunktionsstörung (Erhöhung der SGOT und SGPT). Bei den anderen 7 Patienten, vor und 24 Stunden nach einer Methotrexateinjektion, fanden sich Werte im Rahmen der Norm. Das rote und weiße Blutbild blieben im Normbereich. Vorübergehendes Ansteigen der Blutharnstoffwerte an die obere Grenze der Norm und leicht darüber konnten wir während der Therapie wiederholt feststellen.

Diskussion

Die Wirksamkeit der Folsäureantagonisten Aminopterin und Methotrexate bei der Psoriasis ist durch verschiedene Autoren demonstriert worden [11, 19, 27 u.a.]. Die Einführung eines Zytostaticums zur Behandlung dieses nicht karzinomatösen Leidens wirkt natürlich die Frage nach möglichen Schädigungen auf, welche erst nach langem Gebrauch oder nach langer Latenzzeit auftreten können. Eventuelle genetisch übertragbare Schäden sowie Leukämogenese nehmen in dieser Frage eine wichtige Stellung ein. Aus einer Arbeit von Rees u. Mitarb. über die Therapie der Psoriasis mit Aminopterin während 10 Jahren konnten keine wesentlichen Spätnebenwirkungen beobachtet werden. Leberfunktionsstörungen sind nur nach sehr hohen Dosen oder nach vorgeschädigter Leber allgemein anerkannt [19, 27]. Zu gleichen Schlüssen kommt auch Van Scott für Methotrexate. Wegen der hemmenden Wirkung auf Gewebe von hohem Mitoseindex ist jedoch Methotrexate während der Schwangerschaft streng kontraindiziert [22, 24]. Hingegen wurden Männer und Frauen, welche vor der Zeugung von Kindern Folsäureantagonisten erhalten hatten, Väter und Mütter von normalen Kindern [12, 13, 27]. Zur Verhütung einer eventuellen Gravidität während der Behandlung müssen wirksame kontrazeptive Maßnahmen durchgeführt werden. Eine Korrelation zwischen Therapie mit Aminopterin und später aufgetretenen Leukämien konnte nicht gefunden werden [19]. Zur raschen Ausscheidung des Medikamentes ist eine intakte Nierenfunktion unerlässlich. Entsprechende Untersuchungen vor der Therapie sind von vitaler Indikation [31]. Möglicherweise eignen sich aus diesem Grunde ältere Patienten weniger zur Methotrexate-Therapie. Die Funktionen von Leber und Knochenmark sollten voll erhalten sein, da sonst verhängnisvolle Nebenwirkungen auftreten können. Die beiden Patienten mit

Plasmocytom und chronischem Äthylabusus, welche eine Leucopenie bzw. pathologische Leberfunktionsteste aufwiesen, mahnen zur Vorsicht. Selbstverständlich dürfen während der Behandlung keine Folsäure enthaltende Medikamente eingenommen werden, ansonst die Wirkung der Antagonisten aufgehoben wird. Die unregelmäßige Wirksamkeit der Folsäureantagonisten liegt möglicherweise zum Teil im wechselnden Folsäuregehalt der eingenommenen Nahrung [21].

Zusammenfassung

Die Folsäureantagonisten erlauben durch Hemmung der Epidermishyperplasie bei der Psoriasis vulgaris eine wirksame interne Therapie. 18 schwere Psoriatiker erhielten während 1–4 Monaten, alle 1–3 Wochen, intravenöse Injektionen von 20–50 mg Methotrexate. 12 Patienten zeigten eine Besserung von 75–100 %, während je 2 Patienten um 50–75 %, 25–50 % und 0–25 % gebessert werden konnten. Voraussetzung zur Therapie waren: normales Blutbild und Thrombocyten, normale Nieren- und Leberfunktion, keine Gravidität. Die Nebenwirkungen Nausea, Mundschleimhautulcerationen, Leucopenie und Folliculitis waren reversibel. Bei einer Patientin mußte wegen schweren Mundschleimhautulcera die Therapie abgesetzt werden. Anhaltspunkte für eine Verschlimmerung der Leberfunktion durch Methotrexate fanden sich bei einem chronischen Äthyliker. Die während der Behandlung kontrollierten Laborbefunde werden diskutiert.

Summary

Folic acid antagonists are an efficacious internal treatment for psoriasis by inhibiting epidermal hyperplasia. 18 psoriatics with widespread and resistant lesions have been given over a period of between 1 and 4 months, every 1 to 3 weeks, 20 to 50 mg of Methotrexate intravenously. 12 patients have shown 75 to 100 % improvement, 2 showed 50 to 75 %, 2 with 25 to 50 %, and 2 with 0 to 25 %. The preliminary findings needed for undertaking the treatment were as follows: normal blood count and platelet count, normal liver and kidney function, absence of pregnancy. Secondary effects such as nausea, buccal ulceration, leucopenia, and folliculitis have been reversible. Treatment had to be interrupted in one patient because of widespread buccal ulceration. An abnormality of liver function has been dis-

covered in one chronic alcoholic during treatment with Methotrexate. The author discusses the laboratory results found during the course of treatment.

Résumé

Les antagonistes de l'acide folique constituent un traitement interne efficace du psoriasis en inhibant l'hyperplasie épidermique. 18 psoriasiques présentant des lésions étendues et rebelles ont reçu, pendant une période variant entre 1 et 4 mois, toutes les 1 à 3 semaines, 20 à 50 mg de Methotrexate par voie intraveineuse. 12 patients ont présenté une amélioration de 75 à 100 %, 2 de 50 à 75 %, 2 de 25 à 50 % et 2 de 0 à 25 %. Les conditions préalables à l'entreprise du traitement furent les suivantes: formule sanguine et nombre de thrombocytes normaux, fonctions hépatique et rénale physiologiques, absence de grossesse. Les effets secondaires tels que nausées, ulcérations buccales, leucopénie et folliculite ont été réversibles. En raison d'ulcérations buccales étendues il fallut interrompre le traitement chez une malade. Une perturbation de la fonction hépatique a été enregistrée chez un éthylique chronique au cours du traitement à l'aide de Methotrexate. L'auteur discute les résultats de laboratoire effectués au cours du traitement.

Literatur

1. Auerbach, R.: Parenteral vs. oral folic acid antagonists. Arch. Derm., Chicago 90: 553-557 (1964).
2. Berlin, N. I.; Rall, D.; Mead, J. A. R.; Freireich, E. J.; Van Scott, E. J.; Hertz, R. and Lipsett, M. B.: Folic acid antagonists. Effects on the cell and the patient. Ann. intern. Med. 59: 931-956 (1963).
3. Bertalanffy, F. D. and Nagy, K. P.: zit. bei: Van Scott, E. J.; Auerbach, R. and Weinstein, G. D.
4. Bureau, Y.; Barrière; Litoux et Bureau, L.: Essais infructueux de l'aminoptérine dans diverses formes de psoriasis. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 71: 230-231 (1964).
5. Condit, P. T.; Berlin, N. I. and Nathan, D. G.: Studies on the folic acid vitamins. VI. The effect of amethopterin on erythropoiesis in man. Cancer, Philad. 13: 245-249 (1960).
6. Condit, P. T.: Studies on the folic acid vitamins. II. The acute toxicity of amethopterin in man. Cancer, Philad. 13: 222-228 (1960).
7. Cotton, D. W. K.: An hypothesis on the aetiology of psoriasis. Brit. J. Derm. 76: 519-528 (1964).
8. Dobes, W. L.: Use of folic acid antagonists and steroids in treatment of psoriasis. Sth med. J. 56: 187-192 (1963); zusammengefaßt in: Baer, R. L. and Kopf, A. W.

- (ed.): Year Book of Dermatology 1963–1964, pp. 244–245 (Year Book Medical Publ., Chicago 1964).
9. Edmundson, W. F. and Guy, W. B.: Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *Arch. Derm.*, Chicago 78: 200–203 (1958).
 10. Friedman, R. M.; Buchler, C. E. and Baron, S.: The effect of aminomethylpteroylglutamic acid on the development of skin hypersensitivity and on antibody formation in guinea pig. *J. exp. Med.* 114: 173–183 (1961).
 11. Gubner, R.: Effect of "Aminopterin" on epithelial tissues. *Arch. Derm.*, Chicago 64: 688–699 (1951).
 12. Hertz, R.; Lewis, J., jr. and Lipsett, M. B.: Five years' experience with the chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 82: 631–664 (1961).
 13. Hertz, R.; Ross, G. T. and Lipsett, M. B.: Primary chemotherapy of non-metastatic trophoblastic disease in women. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 86: 808–814 (1963).
 14. Hunter, G. A. and Turner, A. N.; zit. bei Ryan, T. J. et al.: *Brit. J. Derm.* 76: 560 (1964).
 15. Kravetz, R. E. and Balsam, T.: Treatment of psoriasis with mercaptopurine. *Arch. Derm.*, Chicago 84: 597–600 (1961).
 16. Rees, R. B.; Bennet, J. H. and Bostick, W. L.: Aminopterin for psoriasis. *Arch. Derm.*, Chicago 72: 133–143 (1955).
 17. Rees, R. B. and Bennet, J. H.: Further observations on aminopterin for psoriasis. *J. invest. Derm.* 32: 61–66 (1959).
 18. Rees, R. B. and Bennet, J. H.: Methotrexate vs. aminopterin for psoriasis. *Arch. Derm.*, Chicago 83: 970–972 (1961).
 19. Rees, R. B.; Bennet, J. H.; Hamlin, E. M. and Maibach, H. I.: Aminopterin for psoriasis. A decade's observation. *Arch. Derm.*, Chicago 90: 544–552 (1964).
 20. Rothberg, S.; Crounse, R. G. and Lee, J. L.: Glycine-C¹⁴ incorporation into the proteins of normal stratum corneum and the abnormal stratum corneum of psoriasis. *J. invest. Derm.* 37: 497–505 (1961).
 21. Ryan, T. J.; Vickers, H. R.; Salem, S. N.; Callender, S. T. and Badenoch, J.: The treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *Brit. J. Derm.* 76: 555–564 (1964).
 22. Sokal, J. E. and Lessmann, E. M.: Effects of cancer chemotherapeutic agents on the human fetus. *J. amer. med. Ass.* 172: 1765–1771 (1960).
 23. Strakosch, E. A.: A study of the folic acid antagonists in the treatment of psoriasis (aminopterin vs. methotrexate vs. aminopterin and a corticosteroid). *Dermatologica*, Basel 126: 259–267 (1963).
 24. Thiersch, J. B.: Therapeutic abortions with folic acid antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A.) administered by oral route. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 63: 1298–1304 (1952).
 25. Tickner, A.: The biochemistry of psoriasis. *Brit. J. Derm.* 73: 87–98 (1961).
 26. Trier, J. S.: zit. bei: Van Scott, E. J.; Auerbach, R. and Weinstein, G. D.
 27. Van Scott, E. J.; Auerbach, R. and Weinstein, G. D.: Parenteral methotrexate in psoriasis. *Arch. Derm.*, Chicago 89: 550–556 (1964).
 28. Van Scott, E. J. and Ekel, T. M.: Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch. Derm.*, Chicago 88: 373–381 (1963).

29. Van Scott, E. J.; Reinertson, R. P. and Steinmüller, R.: Growing hair roots of the human scalp and morphologic changes therein following amethopterin therapy. *J. invest. Derm.* 29: 197-204 (1957).
30. Van Scott, E. J.; Shaw, R. K.; Crounse, R. G. and Condit, P. T.: Effects of methotrexate on basal-cell carcinomas. *Arch. Derm., Chicago* 82: 762-771 (1960).
31. Van Scott, E. J.: Biological changes with antimetabolites. *Proc. XII. Int. Congr. Dermatology*, pp. 191-193, Excerpta med. Foundation, Amsterdam, September 1962.
32. Van Scott, E. J. and Reinertson, R. P.: Morphologic and physiologic effects of chemotherapeutic agents in psoriasis. *J. invest. Derm.* 33: 357-369 (1959).

Adresse des Autoren: Dr. Edmond Jubin, Dermatologische Universitätsklinik, Petersgraben 9,
CH-4000 Basel (Schweiz)